

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-041008
 (43)Date of publication of application : 13.02.1996

(51)Int.Cl.

C07C279/14
 A61K 31/155
 A61K 31/165
 A61K 31/17
 A61K 31/18
 A61K 31/19
 A61K 31/215
 A61K 31/255
 A61K 31/35
 A61K 31/425
 A61K 31/445
 A61K 31/495
 C07C335/32
 C07C335/36
 C07D211/14
 C07D277/26
 C07D277/34
 C07D295/16
 C07D311/58
 C07D311/72
 C07H 5/10
 C07H 13/06

(21)Application number : 06-197203

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 29.07.1994

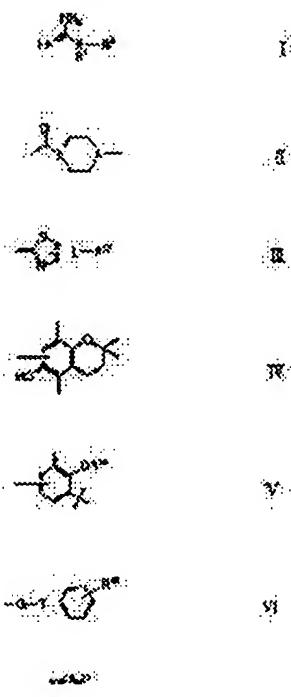
(72)Inventor : TANIGUCHI NAOYUKI

(54) NITROGEN MONOXIDE SYNTHETASE INHIBITOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a carbon monoxide synthetase inhibitor useful for therapy and prevention of shock, hypotension, chronic articular rheumatism, ulcerative colitis, ischemic encephalopathy, tumor, insulin dependent diabetes mellitus, etc.

CONSTITUTION: This carbon monoxide synthetase inhibitor contains a compound of formula I [R1 is H or an alkyl; R2 is ACOR3 [A is an alkylene which may be substituted; R3 is OR4, NHR5 (R4 and R5 are each R1, etc.)], (CH₂)_mGR8 [(m) is 0 to 4; E is phenylene which may be substituted; G is O, S, (CH₂)_nR10 (n) is 0 to 4; R10 is COO, SO₂, NH, etc.], formula II, etc.], formula III [L is an alkylene, an alkylene-S, etc.; R17 is formula IV, formula V (R18 is R1)], MR19 (M is a single bond, an alkylene, N=CH, NHSO₂, etc.; R19 is an alkyl which may be substituted, formula TV, etc.), formula VI [Q is an alkylene or phenylene; T is COO, COS, etc.; R24 is (CH₂)_tCOOR25 or SO₂NR26R27 [(t) is 0 to 4; R25 to R27 are



each R1)]} or a compound of formula VII as the active component.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-41008

(43)公開日 平成8年(1996)2月13日

| | | | | |
|--------------------------|-------|---------|-----|--------|
| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| C 07 C 279/14 | | 9451-4H | | |
| A 61 K 31/155 | A E D | 9455-4C | | |
| 31/165 | | 9455-4C | | |
| 31/17 | A B N | 9455-4C | | |
| 31/18 | | 9455-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数1 FD (全32頁) 最終頁に続く

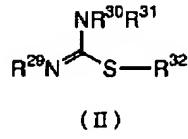
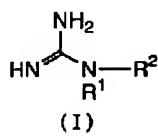
| | | | |
|----------|-----------------|---------|--|
| (21)出願番号 | 特願平6-197203 | (71)出願人 | 000185983 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 |
| (22)出願日 | 平成6年(1994)7月29日 | (72)発明者 | 谷口直之 大阪府豊中市上野東2丁目2-19-32-201 |
| | | (74)代理人 | 弁理士 大家邦久 |

(54)【発明の名称】 一酸化窒素合成酵素阻害剤

(57)【要約】

【構成】 一般式(I)及び(II)の化合物を有効成分とする一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤〔式中、R¹はH、アルキル；R²は-A-COR³、-(C_{H₂})_m-E-G-R⁹、チアゾール-L-R¹⁷、-M-R¹⁹、-Q-T-P h-R²⁴；R²⁹、R³⁰、R³¹はH、アルキル等；R³²は(1)R²⁹、R³⁰、R³¹が同時にHを表わさないとき(置換)アルキル、-U-(R³⁶)_u、-V-S-C(=NR²⁹⁰)NR³⁰⁰R³¹⁰、(2)R²⁹、R³⁰、R³¹が同時にHを表わすときSO₂、H置換アルキル、-U-(R³⁶)_u、-W-S-C(=NR²⁹⁰)NR³⁰⁰R³¹⁰]。〕

【化1】



圧、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、虚血性脳障害、腫瘍、インスリン依存性糖尿病等の治療及び／又は予防に有用である。

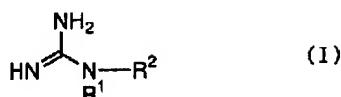
【効果】 一般式(I)及び(II)の化合物とそれらの塩は、NOS阻害作用を有しており、ショック、低血

1

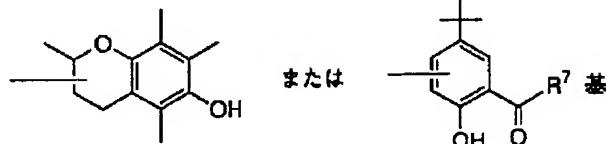
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】

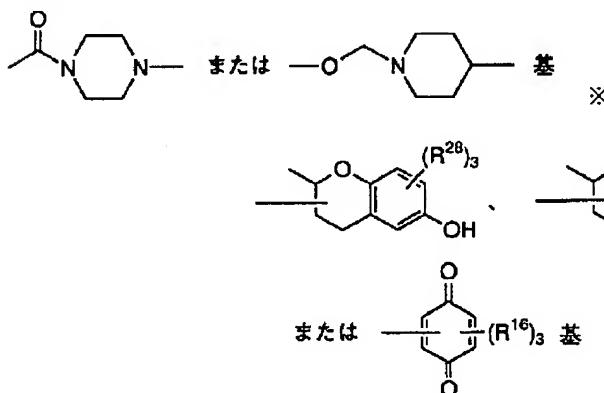


[式中、R¹は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、R²は(1)-A-COR³基(基中、AはC1～8のアルキレン基、または水酸基あるいはNHCOCH₂基が置換しているC1～8のアルキレン基を表わし、R³はOR⁴基またはNHR⁵基を表わし、R⁴およびR⁵は、水素原子、C1～4のアルキル基または-(CH₂)_n-R⁶基を表わし、nは1～4の整数を表わし、R⁶は



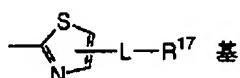
を表わし、R⁷はC1～4のアルキル基を表わす。)、(2)-(CH₂)_m-E-G-R⁸基(基中、mは0または1を表わし、Eはフェニレン基、C4～7のシクロアルキレン基、またはハロゲン原子あるいは-COO基(基中、R⁹は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)で置換されたフェニレン基を表わし、Gは-O-、-S-、-(CH₂)_n、-R¹⁰-基、-C(H=CH-R¹¹-基、

【化3】



を表わし、R²⁸はC1～4のアルキル基またはC1～4のアルコキシ基を表わし、R¹⁵はC1～4のアルキル基を表わし、R¹⁶はC1～4のアルキル基またはC1～4のアルコキシ基を表わす。)、(3)

【化5】

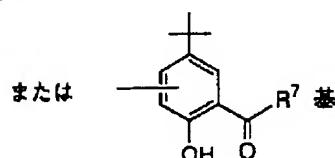


(基中、LはC1～7のアルキレン基、C1～7のアルキレン-S-基または-COONH-(C1～7のアルキレン)基を表わし、R¹⁷は

【化6】

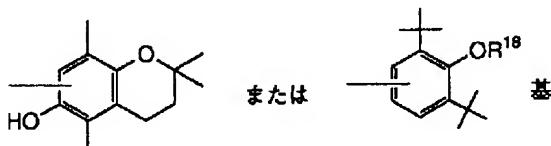
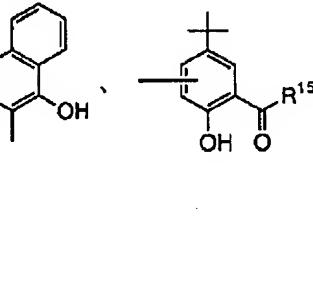
*～8のアルキレン基、または水酸基あるいはNHCOC¹H₂基が置換しているC1～8のアルキレン基を表わし、R³はOR⁴基またはNHR⁵基を表わし、R⁴およびR⁵は、水素原子、C1～4のアルキル基または-(CH₂)_n-R⁶基を表わし、nは1～4の整数を表わし、R⁶は

【化2】



※を表わし、nは0または1～4の整数を表わし、R¹⁰およびR¹¹は、-COO-、-CONR¹²-基、-SO₂NH-基またはビペラジン-ジイル基を表わし、R¹²は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、R⁸は水素原子、C1～4のアルキル基、-CH(CH₃)₂、-COOR¹³基または-(CH₂)_n-R¹⁴基を表わし、R¹³は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、pは1～5の整数を表わし、R¹⁴は

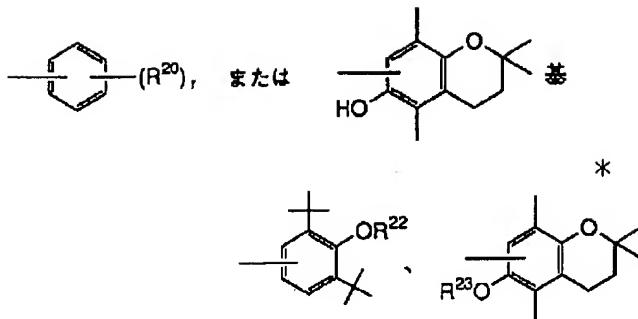
【化4】



を表わし、R¹⁸は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、(4)-M-R¹⁹基(基中、Mは単結合、C1～4のアルキレン基、-NH-(CH₂)_n-基(基中、nは0または1を表わす。)、-N=CH-または-NHSO₂-基を表わし、R¹⁹はC1～7のアルキル基、NH₂が置換したC1～7のアルキル基、

【化7】

3

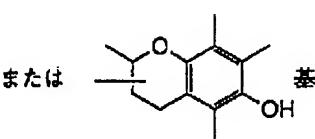


(3)

4

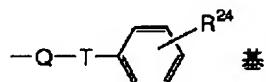
*を表わし、rは1または2を表わし、R²⁰は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、スルファモイル基または-(CH₂)_r、-R²¹基を表わし、sは1~7の整数を表わし、R²¹は

【化8】



(基中、R²¹は水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わし、R²³は水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わす。)、または(5)

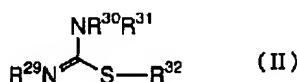
【化9】



(基中、QはC 1~8のアルキレン基またはフェニレン基を表わし、Tは-COO-、-CONH-または-COS-基を表わし、R²⁴は-(CH₂)_t、-COOR²⁵基または-SO₂NR²⁶R²⁷基を表わし、tは0または1~4の整数を表わし、R²⁵は水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わし、R²⁶およびR²⁷は、それぞれ独立して水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わす。)を表わす。]で示される化合物、または一般式

(II)

【化10】



[式中、R²⁹、R³⁰およびR³¹は、それぞれ独立して水素原子、C 1~4のアルキル基、C 2~4のアルケニル基、フェニル基、または水酸基および/またはフェニル基で置換されているC 1~4のアルキル基を表わし、R³²は、

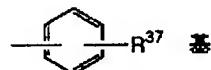
(1)R²⁹およびR³⁰が同時に水素原子を表わさない場合、R³¹と一緒にになってC 2~3のアルキレン基を表わし、

(2)R²⁹、R³⁰およびR³¹が同時に水素原子を表わさない場合、

(a) C 1~12のアルキル基、

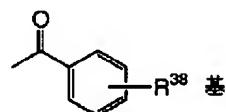
(b) 水酸基、COOR³³基(基中、R³³は水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わす。)、スルホ基、NR³⁴R³⁵基(基中、R³⁴およびR³⁵はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わす。)および-S-(C 1~4のアルキル基)から選ばれる基1個で置換されているC 1~12のアルキル基、または(c)-U-(R³⁶)_s基(基中、Uは単結合またはC 1~4のアルキレン基を表わし、uは1または2を表わし、R³⁶は、(i)C 4~7のシクロアルキル基、(ii)

【化11】



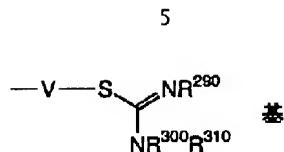
(基中、R³⁷は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、-COOR¹⁰基(基中、R¹⁰は水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わす。)、-OR¹¹基(基中、R¹¹は水素原子、C 1~4のアルキル基またはC 1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、-SR¹²基(基中、R¹²は水素原子、C 1~4のアルキル基またはC 1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC 1~4のアルキル基を表わす。)、(iii)

【化12】

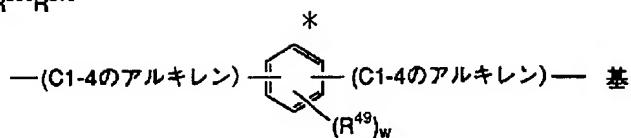


(基中、R³⁸は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、-COOR¹³基(基中、R¹³は水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わす。)、-OR¹⁴基(基中、R¹⁴は水素原子、C 1~4のアルキル基またはC 1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、-SR¹⁵基(基中、R¹⁵は水素原子、C 1~4のアルキル基またはC 1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC 1~4のアルキル基を表わす。)、または(iv)置換されていないか、またはハロゲン原子、ニトロ基、C 1~4のアルキル基、-COOR¹⁶基(基中、R¹⁶は水素原子またはC 1~4のアルキル基を表わす。)、-OR¹⁷基(基中、R¹⁷は水素原子、C 1~4のアルキル基またはC 1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、-SR¹⁸基(基中、R¹⁸は水素原子、C 1~4のアルキル基またはC 1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、およびハロゲン原子が置換しているフェニル基から選ばれる基1~4個で置換されている酸素原子1個、窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4~7員のヘテロ環あるいはそれにベンゼン環が縮合した環基を表わすか、または(d)

【化13】



* (基中、Vは単結合、C1～8のアルキレン基または
【化14】)

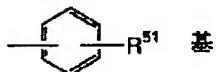


を表わし、R¹⁹は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、wは1または2を表わし、R²⁹⁰、R³⁰⁰およびR³¹⁰は、それぞれ独立して水素原子、C1～4のアルキル基、C2～4のアルケニル基、フェニル基、または水酸基および/またはフェニル基で置換されているC1～4のアルキル基を表わす。)を表わし、

(3) R²⁹、R³⁰およびR³¹が同時に水素原子を表わす場合、

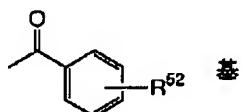
- (a) スルホ基で置換されたC1～12のアルキル基、
- (b) -U-(R⁵⁰)_u基 (基中、Uは単結合またはC1～4のアルキレン基を表わし、uは1または2を表わし、R⁵⁰は(i)

【化15】

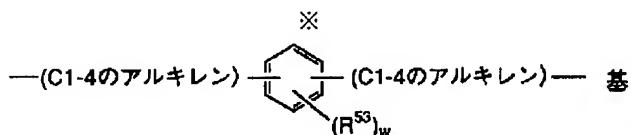


(基中、R⁵¹はC1～4のアルキルカルボニルオキシ基、C1～4のアルキルカルボニルチオキシ基またはハロゲン原子が置換しているフェニル基を表わす。)、(i)

【化16】



30



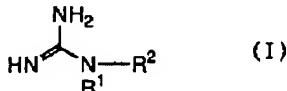
を表わし、R⁵³はC1～4のアルキル基を表わし、wは1または2を表わし、R²⁹⁰、R³⁰⁰およびR³¹⁰は前記と同じ意味を表わす。]で示される化合物を有効成分として含有する一酸化窒素合成酵素阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

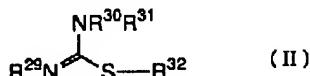
【産業上の利用分野】本発明は一酸化窒素合成酵素阻害剤に関する。さらに詳しくは一般式(I)

【化19】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)および一般式(II)

【化20】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を有効成分として含有する一酸化窒素合成酵素阻害剤に関する。

【0002】

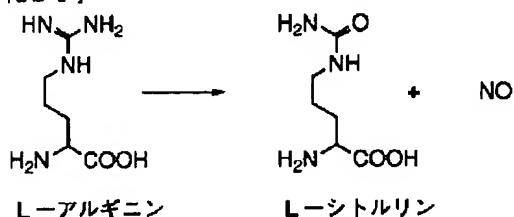
【発明の背景】免疫担当細胞の一つであるマクロファージが多量の硝酸塩を产生するという発見から、一酸化窒素(NO)が生体内で生成されることが発見され

50

た [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 7738-7742 (1985); J. Immunol., 138, 550-565 (1987)]。また、循環器系分野では血管内皮細胞から放出される弛緩作用を有する物質が発見され、血管内皮由来弛緩因子 (EDRF) と名付けられた。さらに、このEDRFの本体がNOであることがわかった [Nature, 327, 524-526 (1987)]。

【0003】このように生体内で産生されることが明らかになったNOは、L-アルギニンを基質として一酸化窒素合成酵素 (NOS) により生成される。

【化21】



【0004】NOSには少なくとも非誘導型（血管内皮型および神経型）および誘導型のアイソザイムが存在する。血管内皮型NOSは、主に血管内皮細胞に存在し、細胞内カルシウム濃度により活性が制御されている。神経型NOSは、中枢神経細胞、末梢神経細胞、または膵島β細胞、消化管神経、副腎髓質、腎臓緻密斑等に存在し、血管内皮型NOSと同様に細胞内カルシウム濃度により活性が制御されている。

【0005】血管内皮型NOSおよび神経型NOSは細胞内に恒常的に存在し、生理的変化による酵素量の変化はほとんど見られない。誘導型NOSは、肝実質細胞、好中球、マクロファージ、平滑筋、線維芽細胞、腎メサンギウム細胞、消化管上皮、膵島β細胞、血管平滑筋細胞またはグリア細胞等に存在する。これは通常細胞内で認められず、エンドトキシンや各種サイトカイン等によ*

*る刺激により誘導される。

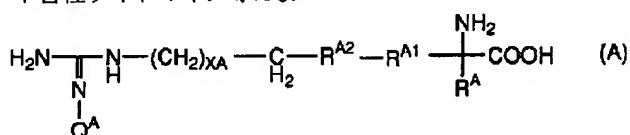
【0006】NOSにより生成されるNOの作用は多彩であり、ほとんど全ての細胞がNOを産生し多くの生物作用に関与するが、そのNOの作用が非誘導型NOSによるのか、誘導型NOSによるのかは明確ではない。作用としては、例えば、血管弛緩作用、血小板凝集抑制作用、粘着抑制、白血球粘着・遊走抑制、交感神経活動抑制、エンドトキシンショック、エンドトキシン・サイトカインによる低血圧、神経細胞間の情報伝達物質としての作用、虚血性脳細胞障害、抗腫瘍・殺菌作用、自己免疫疾患、インスリン依存性糖尿病、関節炎、移植後組織障害、拒絶反応等が挙げられる。

【0007】

【従来の技術】生体内でのNOの生理活性を解析する上で、NO合成酵素阻害剤是有用であり、またショックや虚血性疾患等の治療薬として用いられる可能性があることより、近年種々のNOS阻害剤の開発が現在進められている。例えば、基質競合剤としてアルギニン類似体があり、Nω-モノメチル-L-アルギニン (L-NMMA)、Nω-ニトロ-L-アルギニン (L-NNa)、Nω-アミノ-L-アルギニン (L-NAA)、Nω-イミノ-L-オルニチン (L-NIO) 等がそれに当たる。また、コファクター (Cofactor) 競合阻害剤としてジフェニレンヨードニウム (DPI)、ジ-2-チエニルヨードニウム (DTI)、カルシニューリン等がある。また、遺伝子転写、誘導阻害するものとしては、コルチコステロイド、TGFβ、IL-4、IL-10 等が挙げられる。

【0008】また、(1) PCT公開第WO9324126号の明細書中に一般式 (A)

【化22】



(式中、R^Aは-(CH₂)_yCH₃基または水素原子を表わし、R^{A1}は-CH₂-または-CH-(CH₂)_yCH₃基を表わし、R^{A2}は-CH₂-または-C(H-(CH₂)_yCH₃)-基を表わし、y Aは0~5を表わし、xAは0~1を表わし、Q^AはC1~6のアルキル基、アミノ基またはニトロ基を表わす。)で示される化合物が選択的に誘導型NOSを阻害するアルギニン拮抗剤である旨の開示がある。

【0009】(2) PCT公開第WO9313055号の明細書中に一般式 (B)

【化23】

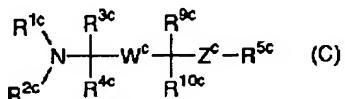
$$\begin{array}{c} \text{R}^{1\text{B}} \qquad \text{NH}_2 \\ \text{HN}-\text{N}-\text{Q}^{\text{B}}-\text{COOH} \end{array} \quad (\text{B})$$

(式中、R^{1B}はC1~6のアルキル、C2~6のアルケニル、C2~6のアルキニル、C3~6のシクロアルキル、C3~6のシクロアルキル (C1~6) アルキル基を表わし、Q^BはC1~3のアルキル基1個以上で置換されているかあるいは置換されていないC3~6のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン基、-(CH₂)_{pB}-X^B-(CH₂)_{qB}-または-(CH₂)_{rB}-A^B-(CH₂)_{sB}-を表わし、p Bは2または3を表わし、q Bは1または2を表わし、X^BはS(O)_{xB}またはNR^{2B}を表わし、xBは0~2を表わし、R^{2B}は水素

原子またはC1～6のアルキル基を表わし、rBおよびsBは0～2を表わし、A^oはC3～6の炭素環またはヘテロ環を表わす。)で示される化合物が非誘導型NOSに対し、誘導型NOSをより選択的に阻害する化合物である旨の開示がある。

【0010】(3) PCT公開第WO9412163号の明細書中に一般式(C)

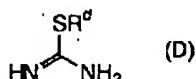
【化24】



(式中、R^{1c}は水素原子、C1～6のアルキル基、C6～12のアリールー(C1～4)アルキル基等を表わし、R^{2c}は水素原子、C1～6のアルキル基またはC6～12のアリールー(C1～4)アルキル基を表わし、R^{3c}はCOOR^{6c}、CH(R^{7c})OR^{8c}等を表わし、R^{4c}は水素原子、C1～6のアルキル基またはC6～12のアリールー(C1～3)アルキル基を表わし、W^cはC2～4のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、フェニレン基等を表わし、R^{5c}およびR^{10c}は水素原子またはC1～6のアルキル基を表わし、Z^cは硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を表わし、R^{8c}は置換されたフェニル基あるいはC9～14の二環または三環の炭素環を表わし、R^{6c}は水素原子、C1～6のアルキル基、C2～6のアルケニル基等を表わし、R^{7c}は水素原子、C1～6のアルキル基、C3～7のシクロアルキル基等を表わし、R^{9c}は水素原子、C1～6のアルキル基等を表わす。)で示される化合物がグアニル酸シクラーゼまたは一酸化窒素合成酵素の阻害剤である旨の開示がある。

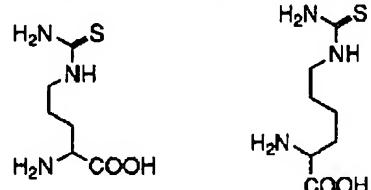
【0011】(4) PCT公開第WO9412165号の明細書中に一般式(D)

【化25】



(式中、R^dは(a)C1～14の炭化水素基、(b)5または6員のヘテロ環、または(c)9員の二環ヘテロ環を表わし、R^d基には1または2個の置換基が置換していてもよく、その置換基は以下から選ばれる。

【0012】(i)ハロゲン原子、(ii)-XR^{1d}基(基*

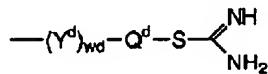


L-チオシトルリン L-ホモチオシトルリン S-メチル-L-チオシトルリン

がNOS阻害作用を有する旨開示された[J. Med. Chem. 37, 885-887 (1994)]。

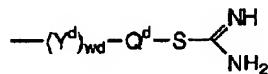
*中、Xは酸素原子、C(O)_{nd} (式中、m dは1または2を表わす。)、S(O)_{nd} (式中、n dは0、1または2を表わす。)またはNR^{1d} (式中、R^{1d}は水素原子、C1～6のアルキル基、C3～6のシクロアルキル基等を表わす。)を表わし、R^{1d}は水素原子、C1～6のアルキル基、C2～6のアルケニル基、C3～6のシクロアルキル基、C7～9のアラルキル基、C6～10のアリール基、5または6員のヘテロ環を表わすか、または上記した各基はC1～3のアルキル基、水酸基、C1～3のアルコキシ基、アミノ基、C1～3のアルキルアミノ基、ハログン原子、ニトロ基、C(O)_{nd}、R^{2d} (式中、m d'は1または2を表わし、R^{2d}は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)から選ばれる基1または2個で置換されていてもよく、あるいはNR^{3d}R^{4d} (式中、R^{3d}およびR^{4d}はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4のアルキル基または一緒になって、C2～6のアルキレン基を表わす。)を表わす。)、(ii) i)

【化26】



(式中、Y^dは酸素原子、S(O)_{nd} (式中、n dは前記と同じ意味を表わす。)またはNR^{5d} (式中、R^{5d}は水素原子、C1～4のアルキル基を表わす。)を表わし、w dは0または1を表わし、Q^dはC2～4の炭化水素基を表わす。)、(iv) A基(基中、Aは

【化27】

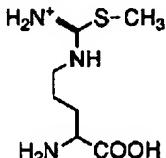


で置換されていてもよいヘテロ環を表わす。)、または(v) C1～6のアルキル基、C2～6のアルケニル基またはC3～6のシクロアルキル基。

【0013】あるいはR^d基中の炭素原子1個が一般式(D)中のイミノ基の窒素原子に結合して5または6員のヘテロ環を表わす。)で示される化合物が一酸化窒素合成酵素の阻害剤である旨の開示がある。

【0014】また最近、(5)シトルリン誘導体として、L-チオシトルリン、L-ホモチオシトルリンおよびS-メチル-L-チオシトルリン

【化28】



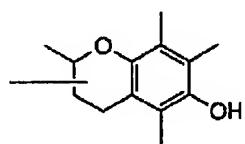
【0015】

【発明の目的】本発明者等は、一酸化窒素合成酵素（非誘導型NOSおよび誘導型NOS）を阻害する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式（I）および（II）で示される化合物が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

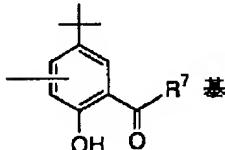
【0016】

【従来技術との比較】従来技術の項で記載した化合物中、L-NMMA、L-NNAA、L-NAA、一般式（A）および一般式（B）で示される化合物はアルギニン構造を必須とする化合物群である。一般式（C）で示される化合物はアミン構造を必須とする化合物であって、グアニジル基やイソチオウレア構造は全く取り得ない。一般式（D）で示される化合物はイソチオウレア誘導体である。また、従来技術（5）で示した化合物はシトルリン誘導体であり、いずれも末端にアミノ酸構造を有する。

【0017】一方、本発明化合物中、一般式（I）で示される化合物はグアニジル基を必須とする化合物群ではあるが、アルギニン誘導体とは全く異なる。また、一般式（II）で示される化合物はイソチオウレア誘導体であるが、シトルリン誘導体とは全く異なる構造であること、またその基中の窒素原子に水素以外の置換基を有する化合物であること、またたとえその基中の窒素原子に*

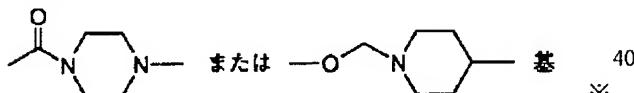
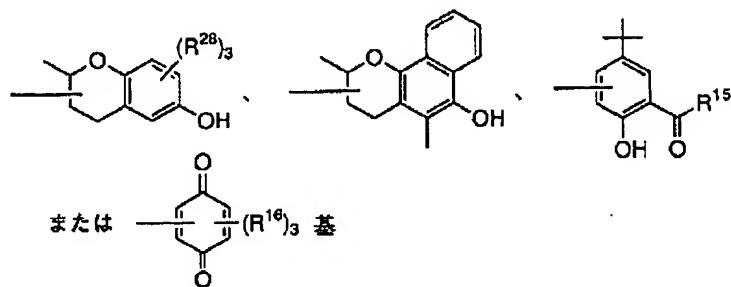


または



を表わし、R⁷はC1～4のアルキル基を表わす。）、
【0020】(2)-(CH₂)_m-E-G-R⁸基
(基中、mは0または1を表わし、Eはフェニレン基、C4～7のシクロアルキレン基、またはハロゲン原子あるいは-COO R⁹基(基中、R⁹は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)で置換されたフェニレン基を表わし、Gは-O-、-S-、-(CH₂)_n-R¹⁰-基、-CH=CH-R¹¹-基、

【化31】

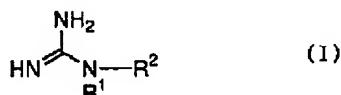
40
※

* 水素以外の置換基を有さない場合でも、硫黄原子の置換基R¹²が表わす基は、一般式（D）中のR⁴が表わす基とは全く異なることから、一般式（D）で示される化合物とは重複しない。従って、本発明化合物は従来知られている化合物とは異なった構造を有する化合物であり、その化合物がNOS阻害作用を有するということは容易に予測できることである。

【0018】

【発明の開示】本発明は、一般式（I）

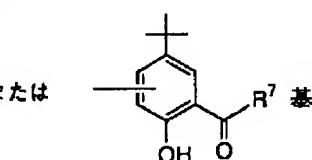
【化29】



[式中、R¹は水素原子またはC1～4アルキル基を表わし、R²は

【0019】(1)-A-COR¹基(基中、AはC1～8のアルキレン基、または水酸基あるいはNHCOCH₂基が置換しているC1～8のアルキレン基を表わし、R¹はOR¹基またはNHR¹基を表わし、R¹およびR²は、水素原子、C1～4のアルキル基または-(CH₂)_n-R⁶基を表わし、nは1～4の整数を表わし、R⁶は

【化30】



30※を表わし、nは0または1～4の整数を表わし、R¹⁰およびR¹¹は、-COO-、-CONR¹²-基、-SO₂NH-基またはビペラジン-ジイル基を表わし、R¹²は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、R⁸は水素原子、C1～4のアルキル基、-CH(CH₃)₂、-COOR¹³基または-(CH₂)_n-R¹⁴基を表わし、R¹³は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、pは1～5の整数を表わし、R¹⁴は

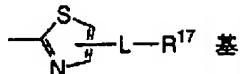
【化32】

13

を表わし、R¹⁸はC1～4のアルキル基またはC1～4のアルコキシ基を表わし、R¹⁹はC1～4のアルキル基を表わし、R²⁰はC1～4のアルキル基またはC1～4のアルコキシ基を表わす。)、

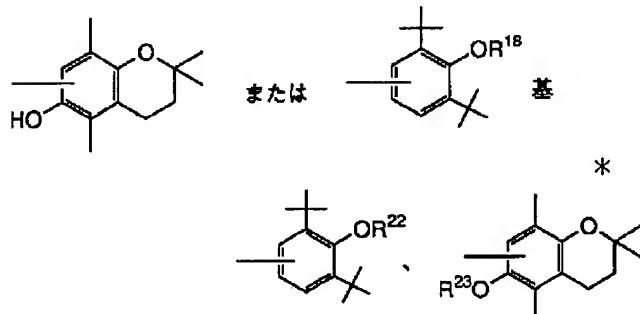
【0021】(3)

【化33】



(基中、LはC1～7のアルキレン基、C1～7のアルキレン-S-基または-CO NH-(C1～7のアルキレン)基を表わし、R¹⁷は

【化34】



(基中、R²¹は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、R²²は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、または

【0023】(5)

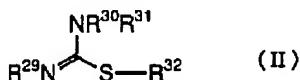
【化37】



(基中、QはC1～8のアルキレン基またはフェニレン基を表わし、Tは-COO-、-CONH-または-COS-基を表わし、R²¹は-(CH₂)_t、-COOR²⁵基または-SO₂NR²⁶R²⁷基を表わし、tは0または1～4の整数を表わし、R²¹は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わし、R²⁵およびR²⁷は、それぞれ独立して水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)を表わす。]で示される化合物、または

【0024】一般式(II)

【化38】



[式中、R²⁹、R³⁰およびR³¹は、それぞれ独立して水素原子、C1～4のアルキル基、C2～4のアルケニル基、フェニル基、または水酸基および/またはフェニル基で置換されているC1～4のアルキル基を表わし、

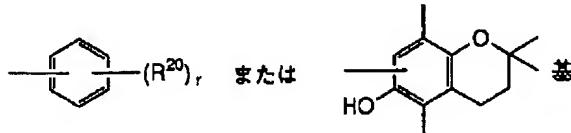
【0025】R³²は、(1)R²⁹およびR³⁰が同時に水素原子を表わさない場合、R³¹と一緒にになってC2～3の

14

*を表わし、R¹⁸は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、

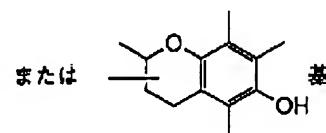
【0022】(4)-M-R¹⁹基(基中、Mは単結合、C1～4のアルキレン基、-NH-(CH₂)_q-(-基中、qは0または1を表わす。)、-N=CH-または-NHSO₂-基を表わし、R¹⁹はC1～7のアルキル基、NH₂が置換したC1～7のアルキル基、

【化35】



を表わし、rは1または2を表わし、R²⁰は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、スルファモイル基または-(CH₂)_r、-R²¹基を表わし、sは1～7の整数を表わし、R²¹は

【化36】



アルキレン基を表わし、

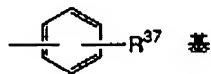
【0026】(2)R²⁹、R³⁰およびR³¹が同時に水素原子を表わさない場合、

(a) C1～12のアルキル基、

【0027】(b) 水酸基、COOR³³基(基中、R³³は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、スルホ基、NR³⁴R³⁵基(基中、R³⁴およびR³⁵はそれぞれ独立して、水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)および-S-(C1～4のアルキル基)から選ばれる基1個で置換されているC1～12のアルキル基、または

【0028】(c)-U-(R³⁶)_n基(基中、Uは単結合またはC1～4のアルキレン基を表わし、nは1または2を表わし、R³⁶は、(i) C4～7のシクロアルキル基、(ii)

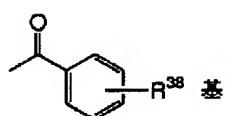
【化39】



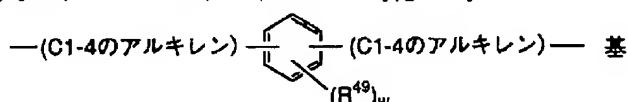
(基中、R³⁷は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、-COOR¹⁰基(基中、R¹⁰は水素原子またはC1～4のアルキル基を表わす。)、-OR⁴¹基(基中、R⁴¹は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、-SR⁴²基(基中、R⁴²は水素原子、C1～4のアルキル基またはC1～4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1～4のアルキル基を表わす。

す。)、(iii)

【化40】



(基中、R¹⁸は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、-COOR¹³基(基中、R¹³は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、-OR¹⁴基(基中、R¹⁴は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、-SR¹⁵基(基中、R¹⁵は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1~4のアルキル基を表わす。)、または(iv)置換されていないか、またはハロゲン原子、ニトロ基、C1~4のアルキル基、-COOR¹⁶基(基中、R¹⁶は水素原子またはC1~4のアルキル

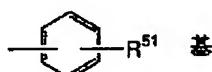


を表わし、R¹⁹は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わし、wは1または2を表わし、R²⁹⁰、R³⁰⁰およびR³¹⁰は、それぞれ独立して水素原子、C1~4のアルキル基、C2~4のアルケニル基、フェニル基、または水酸基および/またはフェニル基で置換されているC1~4のアルキル基を表わす。)を表わし、

【0030】(3)R²⁹、R³⁰およびR³¹が同時に水素原子を表わす場合。

(a) スルホ基で置換されたC1~12のアルキル基、
【0031】(b)-U-(R⁵⁰)_w基(基中、Uは単結合またはC1~4のアルキレン基を表わし、uは1または2を表わし、R⁵⁰は(i)

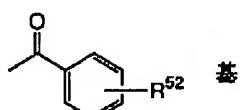
【化43】



(基中、R⁵¹はC1~4のアルキルカルボニルオキシ基、C1~4のアルキルカルボニルチオキシ基またはハロゲン原子が置換しているフェニル基を表わす。)、(i)

i)

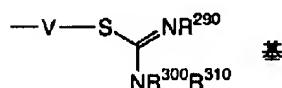
【化44】



* 基を表わす。)、-OR¹⁷基(基中、R¹⁷は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、-SR¹⁸基(基中、R¹⁸は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキルカルボニル基を表わす。)、およびハロゲン原子が置換しているフェニル基から選ばれる基1~4個で置換されている酸素原子1個、窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4~7員のヘテロ環あるいはそれにベンゼン環が縮合した環基を表わすか、または

【0029】(d)

【化41】



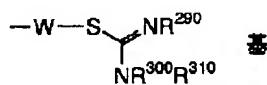
(基中、Vは単結合、C1~8のアルキレン基または

【化42】

※(基中、R⁵²はC1~4のアルキルカルボニルオキシ基、C1~4のアルキルカルボニルチオキシ基またはハロゲン原子が置換しているフェニル基を表わす。)、または(iii)置換されていないか、またはC1~4のアルキルカルボニルオキシ基、C1~4のアルキルカルボニルチオキシ基およびハロゲン原子が置換しているフェニル基から選ばれる基1~4個で置換されている酸素原子1個、窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4~7員のヘテロ環あるいはそれにベンゼン環が縮合した環基を表わすか、または

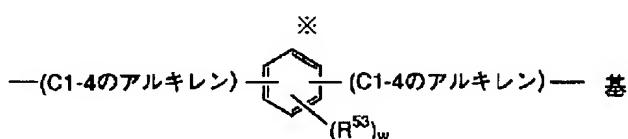
【0032】(c)

【化45】



(基中、Wは単結合または

【化46】



を表わし、 R^{53} はC1～4のアルキル基を表わし、wは1または2を表わし、 R^{290} 、 R^{300} および R^{310} は前記と同じ意味を表わす。)を表わす。]で示される化合物を有効成分として含有する一酸化窒素合成酵素阻害剤に関する。

【0033】一般式(I)中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} および R^{28} によって表わされるC1～4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基である。

【0034】一般式(I)中、 R^{29} によって表わされるC1～7のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル基およびそれらの異性体基である。一般式(I)中、AおよびQによって表わされるC1～8のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ベンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体基である。

【0035】一般式(I)中、Eによって表わされるC4～7のシクロアルキル基とは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。一般式(I)中、 R^{16} および R^{29} によって表わされるC1～4のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシ基およびそれらの異性体基である。

【0036】一般式(I)中、Lによって表わされるC1～7のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ベンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(I)中、Mによって表わされるC1～4のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(I)中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。

【0037】一般式(II)中、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{53} 、 R^{290} 、 R^{300} および R^{310} によって表わされるC1～4のアルキル基、 R^{32} 中のC1～4のアルキル基、並びに R^{36} および R^{50} 中のヘテロ環の置換基としてのC1～4のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体基である。

【0038】一般式(II)中、 R^{32} によって表わされるC1～12のアルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ベンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル基およびそれらの異性体基である。一般式(II)中、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{290} 、 R^{300} および R^{310} によって表わされるC2～4のアルケニル基とはビニル、プロペニル、ブテン基およびそれらの異性体基である。

【0039】一般式(II)中、 R^{31} と R^{32} が一緒になって表わすC2～3のアルキレン基とはエチレンおよびトリメチレン基である。一般式(II)中、 R^{16} によって表わされるC4～7のシクロアルキル基とは、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。一般式(II)中、Uによって表わされるC1～4のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基である。

10 【0040】一般式(II)中、Vによって表わされるC1～8のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ベンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(II)中、VまたはW中のC1～4のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびそれらの異性体基である。一般式(II)中、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{47} および R^{48} によって表わされるC1～4のアルキルカルボニルとは、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、ブチルカルボニル基およびそれらの異性体基である。

20 【0041】一般式(II)中、 R^{31} および R^{32} によって表わされるC1～4のアルキルカルボニルオキシ基、および R^{36} 中のヘテロ環の置換基としてのC1～4のアルキルカルボニルオキシ基とは、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ基およびそれらの異性体基である。一般式(II)中、 R^{31} および R^{32} によって表わされるC1～4のアルキルカルボニルチオキシ基、および R^{36} 中のヘテロ環の置換基としてのC1～4のアルキルカルボニルチオキシ基とは、メチルカルボニルチオキシ、エチルカルボニルチオキシ、プロピルカルボニルチオキシ、ブチルカルボニルチオキシ基およびそれらの異性体基である。

30 【0042】一般式(II)中、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子である。一般式(II)中、 R^{36} および R^{50} によって表わされる窒素原子1個を含有する4～7員のヘテロ環とはビロール、ビリジン、アゼビン環およびそれらの一部または全部が飽和した環(ビロリン、ビロリジン、ビペリジン等)またはそれにベンゼン環が縮合した環(インドール、キノリン等)が挙げられる。一般式(II)中、 R^{36} および R^{50} によって表わされる窒素原子2個を含有する4～7員のヘテロ環とはジアゾール(イミダゾール、ピラゾール)、ジアジン(ビリダジン、ビリミジン、ピラジン)、ジアゼビン環およびそれらの一部または全部が飽和した環(イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ビペラジン等)またはそれにベンゼン環が縮合した環(インダゾール、キナゾリン等)が挙げられる。

40 【0043】一般式(II)中、 R^{36} および R^{50} によって

表わされる酸素原子1個を含有する4～7員のヘテロ環とはフラン、ビラン、オキセビン環およびそれらの一部または全部が飽和した環またはそれにベンゼン環が縮合した環（ベンゾフラン、クロメン、クロマン等）が挙げられる。一般式（II）中、R³⁶およびR¹⁰によって表わされる窒素原子1個および酸素原子1個を含有する4～7員のヘテロ環とはオキサゾール、イソオキサゾール、オキサジン、オキセビン環およびそれらの一部または全部が飽和した環（モルホリン環等）またはそれにベンゼン環が縮合した環（ベンゾオキサゾール等）が挙げられる。

10

*【0044】一般式（II）中、R³⁶およびR¹⁰によって表わされる窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4～7員のヘテロ環とはチアゾール、イソチアゾール、チアジン、チアセビン環およびそれらの一部または全部が飽和した環またはそれにベンゼン環が縮合した環（ベンゾチアゾール等）が挙げられる。

【0045】一般式（I）および一般式（II）で示される化合物のうち特に好ましい化合物は、次の表1から表13に示す化合物および実施例に挙げた化合物である。

【0046】

*【表1】

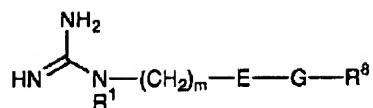
| R^1 | m | E | G | R^8 |
|-------------------------------|-----|----------------------------------|-----|-------|
| H | 0 | -C ₆ H ₄ - | | |
| H | 0 | * | * | |
| H | 1 | * | * | |
| CH ₃ | 0 | * | * | * |
| C ₂ H ₅ | 0 | * | * | * |
| CH ₃ | 1 | * | * | * |
| C ₂ H ₅ | 1 | * | * | * |
| H | 1 | * | | * |
| CH ₃ | 0 | * | * | * |
| C ₂ H ₅ | 0 | * | * | * |
| CH ₃ | 1 | * | * | * |
| C ₂ H ₅ | 1 | * | * | * |

【0047】

40 【表2】

21

22

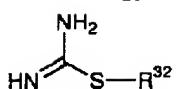


| R^1 | m | E | G | R^8 |
|--------------|-----|------------|------------|--------------|
| H | 0 | | | |
| H | 1 | ◊ | ◊ | ◊ |
| H | 0 | | ◊ | ◊ |
| H | 1 | ◊ | ◊ | ◊ |
| H | 0 | | ◊ | ◊ |
| H | 1 | ◊ | ◊ | ◊ |
| H | 0 | | ◊ | |
| H | 1 | ◊ | ◊ | ◊ |

【0048】

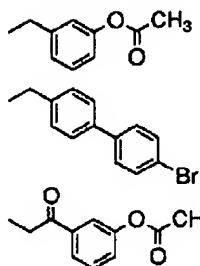
【表3】

23



R^{32}

- (CH₂)₃—SO₃H
- (CH₂)₄—SO₃H
- (CH₂)₅—SO₃H
- (CH₂)₆—SO₃H



10

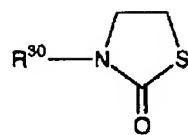
20

30

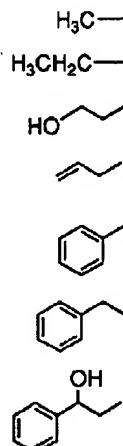
【0049】

【表4】

24

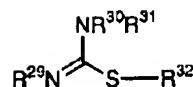


R^{30}



【0050】

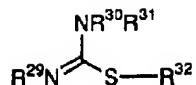
【表5】



| R^{29} | R^{30} | R^{31} | R^{32} |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------|
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | |

【0051】

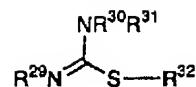
【表6】



| R^{29} | R^{30} | R^{31} | R^{32} |
|-----------------|-----------------|--------------------------|------------------------------|
| H | H | CH_2CH_3 | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ |
| H | H | CH_2CH_3 | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| H | H | CH_2CH_3 | $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| H | H | CH_2CH_3 | $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ |
| H | H | CH_2CH_3 | |

【0052】

【表7】



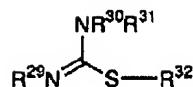
| R^{29} | R^{30} | R^{31} | R^{32} |
|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------|
| H | H | ≡ | CH_2CH_3 |
| H | H | ≡ | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ |
| H | H | ≡ | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| H | H | ≡ | $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| H | H | ≡ | $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |
| H | H | ≡ | |

【0053】

【表8】

31

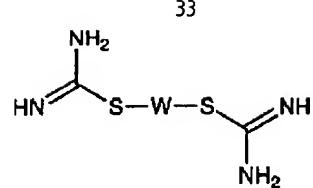
32



| R^{29} | R^{30} | R^{31} | R^{32} |
|-----------------|--------------------------|------------------------|------------------------------|
| H | CH_2CH_3 | C_6H_5 | CH_2CH_3 |
| H | CH_2CH_3 | C_6H_5 | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ |
| H | CH_2CH_3 | C_6H_5 | $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| H | CH_2CH_3 | C_6H_5 | $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ |
| H | CH_2CH_3 | C_6H_5 | $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ |
| H | CH_2CH_3 | C_6H_5 | |

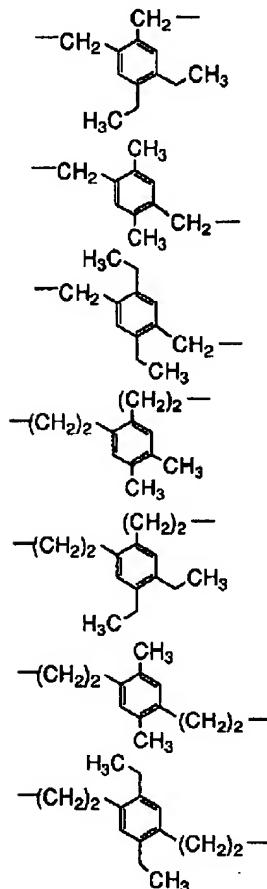
【0054】

【表9】



[0055]
[表10]

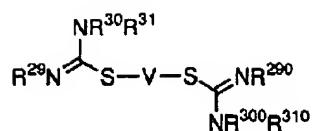
W

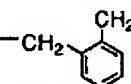
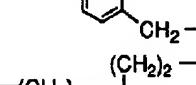
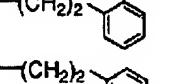
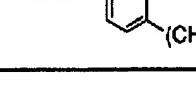


10

20

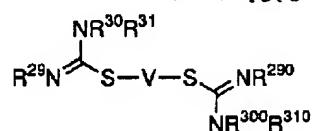
30

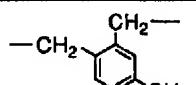
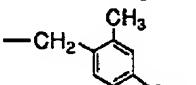
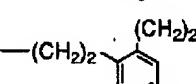
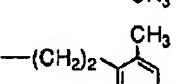


| R^{29} | R^{30} | R^{31} | V | R^{290} | R^{300} | R^{310} |
|-----------------|-----------------|--------------------------|--|------------------|------------------|--------------------------|
| H | H | CH_2CH_3 | bond | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$ | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_3-$ | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_4-$ | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-\text{CH}_2-$  | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-\text{CH}_2-$  | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$  | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$  | H | H | CH_2CH_3 |

[0056]

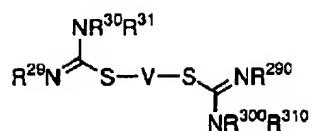
* * [表11]



| R^{29} | R^{30} | R^{31} | V | R^{290} | R^{300} | R^{310} |
|-----------------|-----------------|--------------------------|--|------------------|------------------|--------------------------|
| H | H | CH_2CH_3 | $-\text{CH}_2-$  | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-\text{CH}_2-$  | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$  | H | H | CH_2CH_3 |
| H | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$  | H | H | CH_2CH_3 |

[0057]

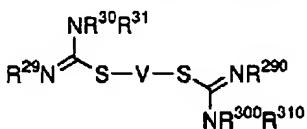
[表12]



| R^{29} | R^{30} | R^{31} | V | R^{290} | R^{300} | R^{310} |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | bond | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_3-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_4-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-\text{CH}_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-\text{CH}_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |

[0058]

* * [表13]



| R^{29} | R^{30} | R^{31} | V | R^{290} | R^{300} | R^{310} |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-\text{CH}_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-\text{CH}_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |
| CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 | $-(\text{CH}_2)_2-$ | CH_2CH_3 | H | CH_2CH_3 |

[0059] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基、およびアルケニル基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニル基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものを含む。

また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

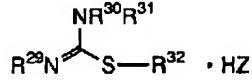
[0060] 一般式(I)および(II)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な塩とし

ては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロベンチルアミン、ベニジルアミン、フェネチルアミン、ビペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

【0061】一般式(I)および(II)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオニ酸塩、グルクロニ酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0062】一般式

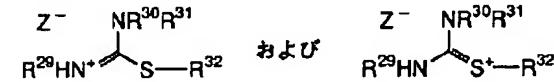
【化47】



で示される本発明化合物は以下の2つの一般式で示される化合物と同じ意味を表わす。

【0063】

【化48】



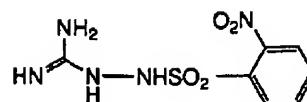
（式中、HZは酸付加塩を表わす。つまりZ⁻は塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、酢酸イオン、乳酸イオン、酒石酸イオン、シュウ酸イオン、フマル酸イオン、マレイン酸イオン、クエン酸イオン、安息香酸イオン、メタンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、トルエンスルホン酸イオン、イセチオニ酸イオン、グルクロニ酸イオン、グルコン酸イオン等を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）

【0064】

【本発明化合物の製造方法】一般式(I)で示される本発明化合物は、特開昭64-83059号明細書、特開平2-765号明細書、特開平3-204874号明細書、特公昭49-2107号明細書、特開昭49-24917号明細書、特開昭50-4038号明細書、特開昭54-70241号明細書または特開昭55-115865号明細書中に記載されている方法によるか、あるいはそれらの記載に類似した方法またはその他の公知の方法によって製造することができる。

【0065】例えば、

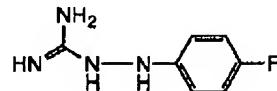
【化49】



で示される化合物の製造方法は、特開昭64-83059号明細書に記載されている。

【0066】また、

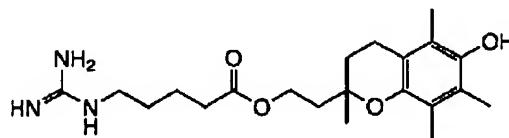
【化50】



で示される化合物の製造方法は、特開平2-765号明細書に記載されている。

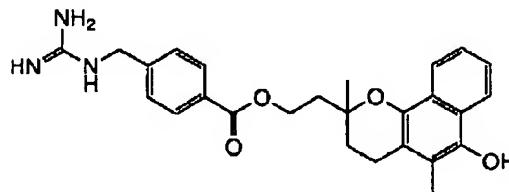
【0067】また、

【化51】



および

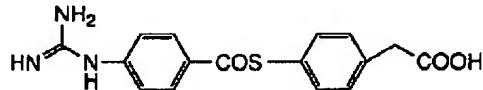
【化52】



で示される化合物の製造方法は、特開平3-204874号明細書に記載されている。

【0068】また、

【化53】

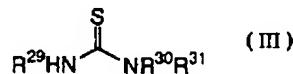


で示される化合物の製造方法は、特開昭49-24917号明細書に記載されている。

【0069】一般式(II)で示される本発明化合物は、

(a) 一般式(III)

【化54】



（式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と、一般式(IV)

【化55】 X-R^{32a} (IV)

（式中、Xはハロゲン原子を表わし、

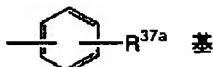
【0070】 R^{32a} は、(1) C1～12のアルキル基、

41

【0071】(2) 水酸基、 $-COOR^{33a}$ 基(基中、 R^{33a} は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、スルホ基、 $-NR^{34a}R^{35a}$ 基(基中、 R^{34a} および R^{35a} はそれぞれ独立して、水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)および $-S-(C1~4\text{のアルキル基})$ から選ばれる基1個で置換されているC1~12のアルキル基、または

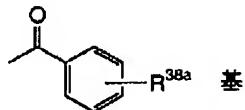
【0072】(3) $-U^a-(R^{36a})_{va}$ 基(基中、 U^a は単結合またはC1~4のアルキレン基を表わし、 va は1または2を表わし、 R^{36a} は、(i) C4~7のシクロアルキル基、(ii)

【化56】



(基中、 R^{37a} は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 $-COOR^{40a}$ 基(基中、 R^{40a} は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、 $-OR^{41a}$ 基(基中、 R^{41a} は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、 $-SR^{42a}$ 基(基中、 R^{42a} は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1~4のアルキル基を表わす。)、(iii)

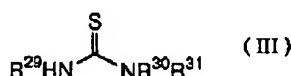
【化57】



(基中、 R^{38a} は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、 $-COOR^{43a}$ 基(基中、 R^{43a} は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1~4のアルキル基を表わす。)で示される化合物とを反応させるか、

【0074】(c) 一般式(III)

【化61】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、酸化剤とを反応させるか、

【0075】(d) 一般式(VI)

【化62】 $R^{39}R^{31}N-C\equiv N$ (VI)

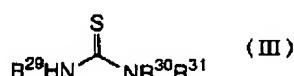
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(VII)

42

*~4のアルキル基を表わす。)、 $-OR^{44a}$ 基(基中、 R^{44a} は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、 $-SR^{45a}$ 基(基中、 R^{45a} は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基またはC1~4のアルキル基を表わす。)、または(iv)置換されていないか、あるいはハロゲン原子、ニトロ基、 $-COOR^{46a}$ 基(基中、 R^{46a} は水素原子またはC1~4のアルキル基を表わす。)、 $-OR^{47a}$ 基(基中、 R^{47a} は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、 $-SR^{48a}$ 基(基中、 R^{48a} は水素原子、C1~4のアルキル基またはC1~4のアルキカルボニル基を表わす。)、ハロゲン原子が置換しているフェニル基およびC1~4のアルキル基から選ばれる基1から4個で置換されている窒素原子1個、窒素原子2個、窒素原子1個および酸素原子1個または窒素原子1個および硫黄原子1個を含有する4~7員のヘテロ環またはそれにベンゼン環が縮合した環を表わす。)で示される化合物とを反応させるか、

【0073】(b) 一般式(III)

【化58】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(V)

【化59】 $X-V^a-X$ (V)

(式中、Xはハロゲン原子を表わし、 V^a はC1~8のアルキレン基または

【化60】

【化63】 $Y-S-R^{32a}$ (VII)

(式中、Yは水素原子あるいはアルカリ金属を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とを反応させるか、

【0076】(e) 一般式(VIII)

【化64】 $R^{39}-NH-(CH_2)_x-X$ (VII)

I)

(式中、xは2~3の整数を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(IX)

【化65】



(式中、 R^{29} は前記と同じ意味を表わす。)で示される

化合物とを反応させることにより製造することができ
る。

【0077】反応(a)および(b)は公知であり、例
えば、有機溶媒(アセトン、メチルエチルケトン等)
中、25°C~50°Cで反応させることにより行なわ
れる。反応(c)は公知であり、例えば、塩酸存在下で過
酸化水素水中、0°C~25°Cで反応させることにより行
なわれる。反応(d)は公知であり、例えば、有機溶媒
(アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等)中、25
°C~50°Cで反応させることにより行なわれる。反応
(e)は公知であり、例えば、水溶液中、25°C~15
0°Cで反応させることにより行なわれる。

【0078】本発明における出発物質および各試薬はそ
れ自体公知であるかまたは公知の方法により製造するこ
とができる。例えば、一般式(III)で示される化合物
中、チオウレアは市販されている。また、実施例中に用
いた化合物(42)~(49)はすでに市販されている
化合物である。

【0079】

【本発明化合物の効果】一般式(I)および(II)で示
される本発明化合物は、一酸化窒素合成酵素の阻害活性
を有する。従って、一般式(I)および(II)で示される
本発明化合物、およびそれらの非毒性塩および酸付加
塩は、ショック、低血圧、リウマチ性炎症、慢性関節リ
ウマチ、変形性関節炎、潰瘍性大腸炎、ストレス性胃潰
瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障
害、拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、
ショック性血管塞栓(DIC)、虚血性脳障害、動脈硬化、
悪性貧血、ファンコニー貧血症、鐸形赤血球性貧血
病、脾炎、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、インスリン
依存性糖尿病、肝性ポルフィリン、アルコール中毒、バ
ーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髓
腫、抗癌剤副作用軽減、幼児および成人性呼吸窮迫症候
群、肺気腫、アルツハイマー症、多発性硬化症、ビタミ
ンE欠乏症、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、白
内障、インフルエンザ感染症、マラリア、AIDS、放
射線障害・火傷、体外受精効率化等の治療および/また
は予防に有用であることが期待される。また、一般式
(I)および(II)で示される本発明化合物の毒性は、
非常に低いものであり、医薬として使用するために十分
安全であると判断できる。

【0080】

【医薬品への適用】一般式(I)および(II)で示され
る本発明化合物、およびそれらの非毒性塩および酸付加
塩は、一酸化窒素合成酵素を阻害する作用を有しており、
ショック、低血圧、リウマチ性炎症、慢性関節リウ
マチ、変形性関節炎、潰瘍性大腸炎、ストレス性胃潰
瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障
害、拒絶反応、虚血再灌流障害、急性冠微小血管塞栓、
ショック性血管塞栓(DIC)、虚血性脳障害、動脈硬

化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鐸形赤血球性貧血
病、脾炎、ネフローゼ症候群、糸球体腎炎、インスリン
依存性糖尿病、肝性ポルフィリン、アルコール中毒、バ
ーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髓
腫、抗癌剤副作用軽減、幼児および成人性呼吸窮迫症候
群、肺気腫、アルツハイマー症、多発性硬化症、ビタミ
ンE欠乏症、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、白
内障、インフルエンザ感染症、マラリア、AIDS、放
射線障害・火傷、体外受精効率化等の治療および/また
は予防に有用であることが期待される。

【0081】本発明に含まれる各有効成分およびその非
毒性の塩を上記の目的で用いるには、通常、全身的または
局所的に、経口または非経口で投与される。投与量
は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間
等により異なるが、通常成人一人あたり、1回に1mg
~1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与される
か、または1回に100μg~100mgの範囲で、1
日1回から数回非経口投与(好ましくは静脈内または脳
室内投与)される。もちろん、前記したように投与量は
種々の条件で変動するので、上記投与量より少ない量で
十分な場合もあるし、また範囲を超えて投与する必要の
ある場合もある。本発明化合物を投与する際には、経口
投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組
成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等とし
て用いられる。

【0082】経口投与のための固体組成物には、錠剤、
丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。この
ような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の
活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤(乳
糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセル
ロース、微結晶セルロース、デンブン、ポリビニルビロ
リドン、メタケイ酸アルミル酸マグネシウム等)と混合
して用いられる。

【0083】これらの組成物は、常法に従って、不活性
な希釈剤以外の添加物、例えば潤滑剤(ステアリン酸マ
グネシウム等)、崩壊剤(線維素グリコール酸カルシウ
ム等)、溶解補助剤(アルギニン、グルタミン酸、アス
パラギン酸等)や安定化剤(ヒト血清アルブミン、ラク
トース等)を含有していてもよい。錠剤または丸剤は、
必要により胃溶性または腸溶性物質(白糖、ゼラチン、
ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメ
チルセルロースフタレート等)のフィルムで被覆してい
てもよい。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフト
カプセルが含まれる。

【0084】経口投与のための液体組成物としては、溶
液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤が含
まれる。このような液体組成物においては、一般的に用
いられる不活性な希釈剤(精製水、エタノール等)が含
まれる。これらの組成物は、不活性な希釈剤以外に、湿
潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味料、風味料、芳香

剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、1種または2種以上の活性物質を含み、常法により処方されるスプレー剤が含まれる。スプレー剤は、不活性な希釈剤以外に安定化剤（亜硫酸ナトリウム等）や等張性を与えるための緩衝剤（塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸等）を含有していてもよい。スプレー剤の製造には、例えば米国特許第2868691号、同第3095355号明細書記載の方法を用いることができる。

【0085】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。このような注射剤においては、1種または2種以上の活性物質が少なくとも1種の不活性な水性の希釈剤（注射用蒸留水、生理食塩水等）や不活性な非水性の希釈剤（プロビレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ボリソルベート80（登録商標）等）と混合して用いられている。これらの注射剤は、さらに防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（ヒト血清アルブミン、ラクトース等）、溶解補助剤（アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリビニルピロリドン等）のような補助剤を含有していてもよい。これらは、通常、バクテリア保留フィルター等を用いるろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化されるか、またはこれらの処理をした後、凍結乾燥等の方法により固体組成物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤を加えて使用される。

【0086】

【実施例】以下に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を制限するものではない。

【0087】実施例1：非誘導型NOSの阻害作用（*in vitro*）

5.0 mM HEPES（N-2-ヒドロキシエチルビペラジン-N'-2-エタンスルホン酸）（pH7.8）、1 mM DTT（ジチオトレイトール）、1 mM CaCl₂、1 mM NADPH（還元型ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリン酸）、0.1 mM Biopterin（ビオブテリン）、10 μM FAD（フラビニアデニジヌクレオチド）を含む溶液（70 μl）に、L-[U-¹⁴C]アルギニン（0.05 μCi）（1 μl）、ラット脳ホモジネート（10 μl）および化合物（10 μl）を加え、水で100 μlとした。溶液を37°Cで10分間インキュベーションし、Dowex 50WX（Na⁺ form, vol. 250 μl）にアプライした。100 mM HEPES（500 μl；pH5.4）および10 mM EDTA（エチレンジアミン四酢酸）をDowex 50WXに通し、未反応のL-アルギニンを除いて、液体シンチレーションカウンターでNO合成酵素によってL-[U-¹⁴C]アルギニンから変換されるL-シトルリンの生成阻害率を測定し、NO合成酵素の阻害活性とした。結果を表14および表15に示す。

【0088】

【表14】

| 化合物 | 添加量 (μM) | 阻害率 (%) |
|-----|-----------------|---------|
| 1 | 100 | 43.6 |
| 2 | 100 | 60.1 |
| 3 | 50 | 95.3 |
| 4 | 100 | 86.6 |
| 5 | 100 | 94.2 |
| 6 | 100 | 93.6 |
| 7 | 100 | 94.3 |
| 8 | 100 | 49.0 |
| 9 | 100 | 81.4 |
| 10 | 100 | 69.4 |
| 11 | 100 | 90.8 |
| 12 | 100 | 83.6 |
| 13 | 100 | 82.3 |
| 14 | 100 | 94.8 |
| 15 | 100 | 68.7 |
| 16 | 100 | 94.1 |
| 17 | 100 | 94.2 |
| 18 | 100 | 96.7 |
| 19 | 100 | 97.3 |
| 20 | 50 | 90.0 |
| 21 | 100 | 56.6 |
| 22 | 50 | 90.1 |
| 23 | 100 | 90.3 |
| 24 | 100 | 63.1 |
| 25 | 100 | 90.9 |

【0089】

【表15】

| 化合物 | 添加量 (μM) | 阻害率 (%) |
|-----|-----------------|---------|
| 26 | 100 | 86.3 |
| 27 | 100 | 89.6 |
| 28 | 100 | 73.8 |
| 29 | 100 | 49.2 |
| 30 | 100 | 66.9 |
| 31 | 100 | 93.0 |
| 32 | 100 | 96.6 |
| 33 | 100 | 95.5 |
| 34 | 100 | 96.1 |
| 35 | 100 | 95.6 |
| 36 | 100 | 69.9 |
| 37 | 100 | 63.1 |
| 38 | 100 | 90.6 |
| 39 | 10 | 36.0 |
| 40 | 10 | 27.0 |
| 42 | 10 | 34.0 |
| 43 | 10 | 25.0 |
| 44 | 10 | 27.0 |
| 45 | 10 | 46.0 |
| 47 | 10 | 61.0 |
| 49 | 10 | 36.0 |

【0090】表14および表15より、本発明化合物は非誘導型NOSに対する阻害作用を有することが確認された。

害活性とした。結果を表16および表17に示す。

【0091】実施例2：誘導型NOSの阻害作用

マウス由来のマクロファージ様細胞であるRAW264.7 (1 06/m1) を35mm dish に固定し、一夜培養後、インターフェロンγ (IFNγ) (50U/m1) とリボポリサッカライド (LPS) (100ng/m1) および化合物を添加し、インキュベーターで37°C、24時間培養した。培養液 (100μl) にGriess試薬 (1 00μl) を加えて、540nmでの吸光度の変化により、蓄積されたNO_x の量を測定し、NO合成酵素の阻

30 【表16】

| 化 合 物 | I C ₅₀ (μM) |
|--------|-------------------------------|
| L-NMMA | 52 |
| 19 | 12 |

L-NMMA : N-モノメチル-L-アルギニン

【0093】

【表17】

51

| 化合物 | 添加量 (μM) | 阻害率 (%) |
|-----|-----------------|---------|
| 3 9 | 5 0 | 8 2 |
| 4 0 | 5 0 | 7 2 |
| 4 1 | 5 0 | 7 7 |
| 4 2 | 5 0 | 9 1 |
| 4 3 | 5 0 | 7 4 |
| 4 4 | 5 0 | 8 7 |
| 4 5 | 5 0 | 9 8 |
| 4 6 | 5 0 | 6 1 |
| 4 7 | 5 0 | 7 2 |
| 4 8 | 5 0 | 7 3 |
| 4 9 | 5 0 | 7 0 |

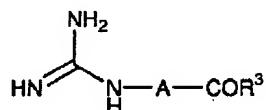
52

【0094】表16および表17より、本発明化合物は
誘導型NOSに対する阻害作用を有することが確認され
た。

【0095】実施例1および2で用いた化合物の構造を
以下の表18から表24に示す。

【0096】

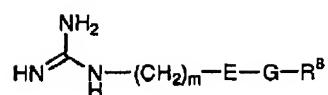
【表18】



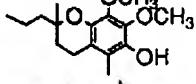
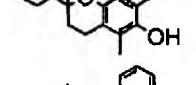
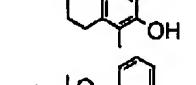
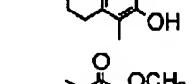
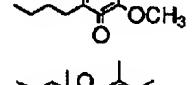
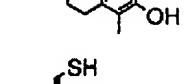
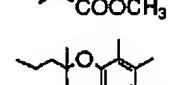
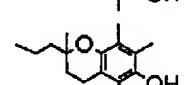
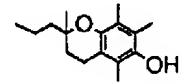
| 化合物番号 | A | R ³ | |
|-------|-------------------|----------------|----|
| 1 | $(\text{CH}_2)_4$ | | 30 |
| 2 | $(\text{CH}_2)_4$ | | |
| 3 | $(\text{CH}_2)_5$ | OH | |

【0097】
【表19】

53



54

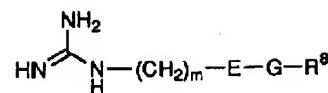
| 化合物番号 | <i>m</i> | E | G | R ⁸ |
|-------|----------|---|--------------------------------------|--|
| 4 | 0 | -  | COO |  |
| 5 | 0 | -  | (CH ₂) ₂ -COO |  |
| 6 | 1 | -  | COO |  |
| 7 | 0 | -  | COO |  |
| 8 | 0 | -  | COO |  |
| 9 | 0 | -  | CONH |  |
| 10 | 0 | -  | CONH |  |
| 11 | 0 | -  | ~COO |  |
| 12 | 0 | -  | ~CONH |  |
| 13 | 0 | -  | ~CONCH ₃ |  |

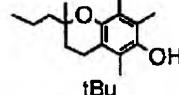
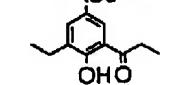
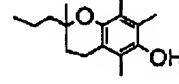
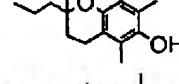
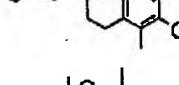
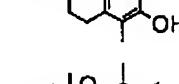
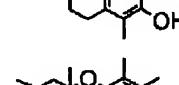
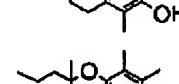
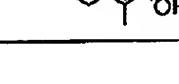
[0098]

【表20】

55

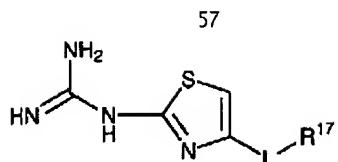
56



| 化合物番号 | m | E | G | R ⁸ |
|-------|---|---|-------------------|--|
| 14 | 1 |  | COO |  |
| 15 | 1 |  | CONH |  |
| 16 | 0 |  | O |  |
| 17 | 0 |  | O |  |
| 18 | 0 |  | S |  |
| 19 | 0 |  | -N ₂ + |  |
| 20 | 0 |  | -N ₂ + |  |
| 21 | 0 |  | -O-N=O- |  |
| 22 | 0 |  | -O-C(=O)N- |  |

【0099】

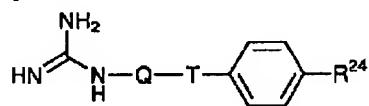
[表21]



| 化合物番号 | L | R ¹⁷ |
|-------|------------------------------------|-----------------|
| 23 | (CH ₂) ₂ | |
| 24 | (CH ₂) ₂ | |
| 25 | (CH ₂) ₄ | |
| 26 | (CH ₂) ₄ -S | |
| 27 | (CH ₂) ₂ -S | |

[0100]

[表22]



| 化合物番号 | Q | T | R ²⁴ |
|-------|---|-----|-----------------------------------|
| 36 | | COO | SO ₂ NH ₂ |
| 37 | | COO | SO ₂ NHCH ₃ |
| 38 | | COS | CH ₂ -COOH |

59

| 化合物番号 | 構造式 |
|-------|-----|
| 42 | |
| 43 | |
| 44 | |
| 45 | |
| 46 | |
| 47 | |
| 48 | |
| 49 | |

60

*【0103】製剤実施例1：錠剤の製造

以下の化合物を常法により混合し、打錠して一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100個を得た。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. [°] | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|--------|---------|-----|--------|
| A 61 K | 31/19 | 9455-4C | | |
| | 31/215 | 9455-4C | | |
| | 31/255 | 9455-4C | | |
| | 31/35 | | | |

31/425
31/445
31/495
C 0 7 C 335/32 7106-4H
335/36 7106-4H
C 0 7 D 211/14
277/26
277/34
295/16 A
311/58
311/72 1 0 1
C 0 7 H 5/10
13/06